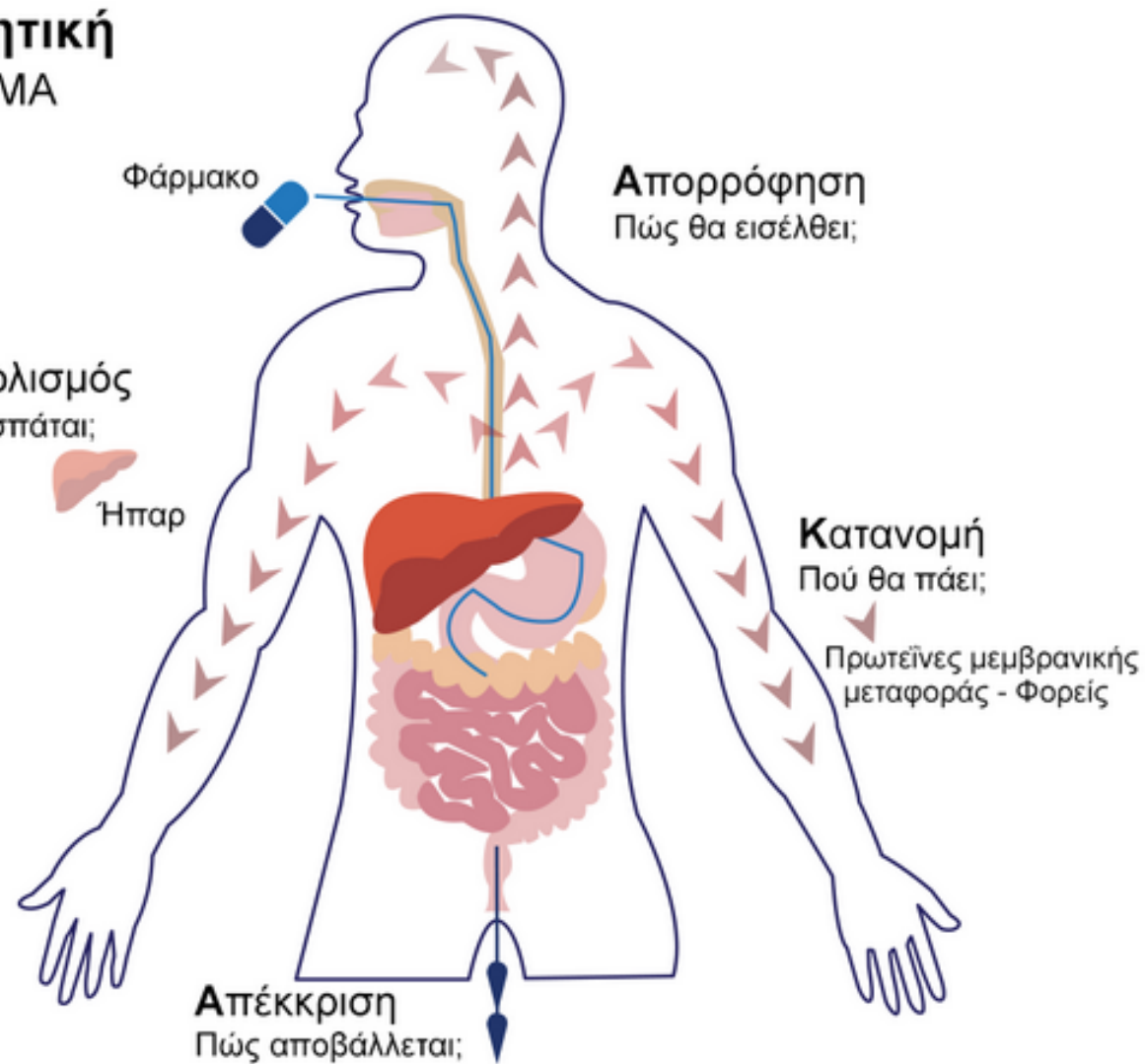


ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Φαρμακοκινητική Οι αρχές της ΑΚΜΑ



ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Το ακρωνύμιο που θα βρείτε σε κάθε εγχειρίδιο σε σχέση με τη φαρμακοκινητική είναι το ακρωνύμιο **ADME**:

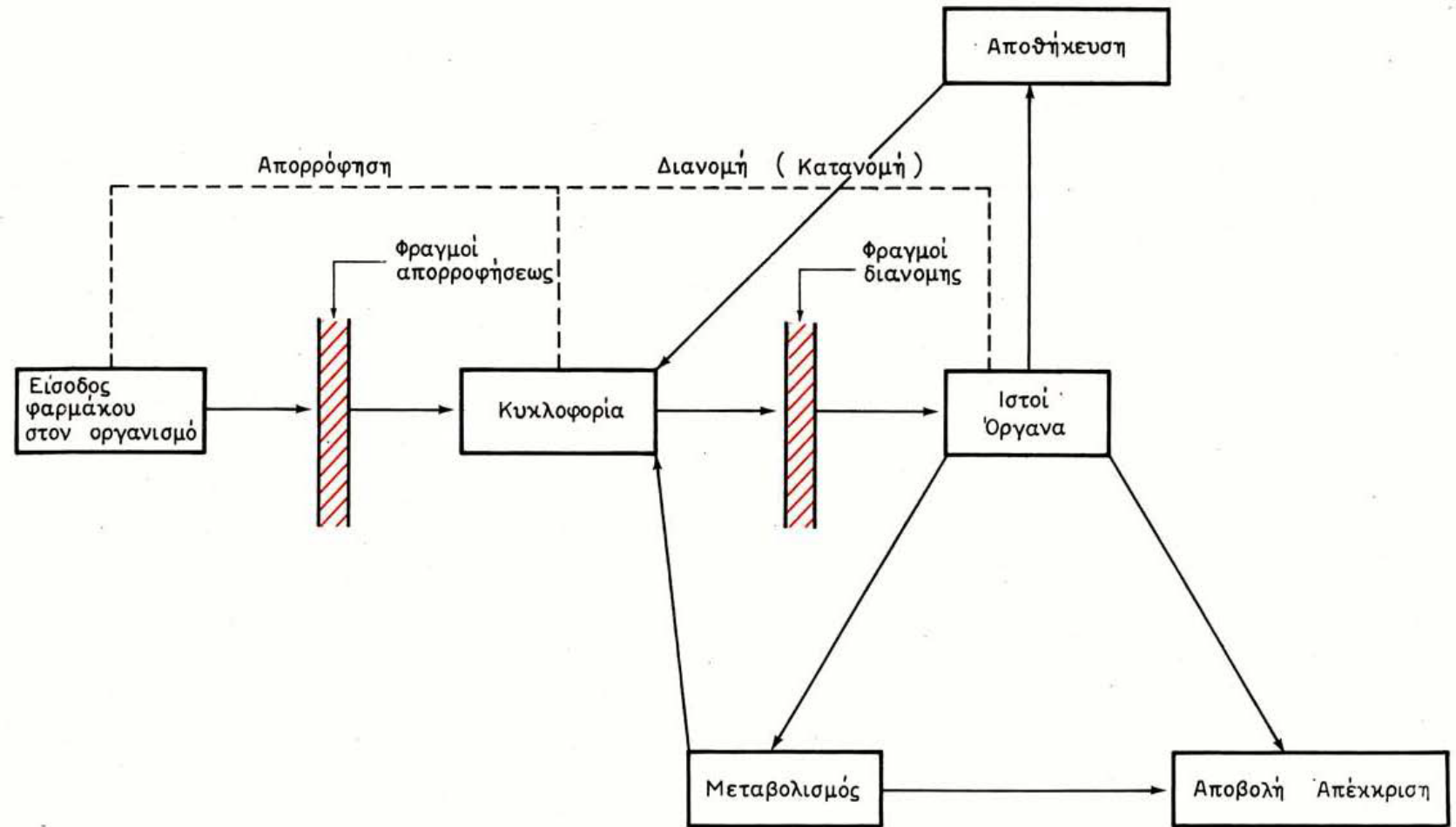
Absorption – Απορρόφηση: Πώς το φάρμακο εισέρχεται στο σώμα

Distribution – Κατανομή: Πού πηγαίνει το φάρμακο στο σώμα

Metabolism – Μεταβολισμός: Πώς το σώμα τροποποιεί χημικά το φάρμακο

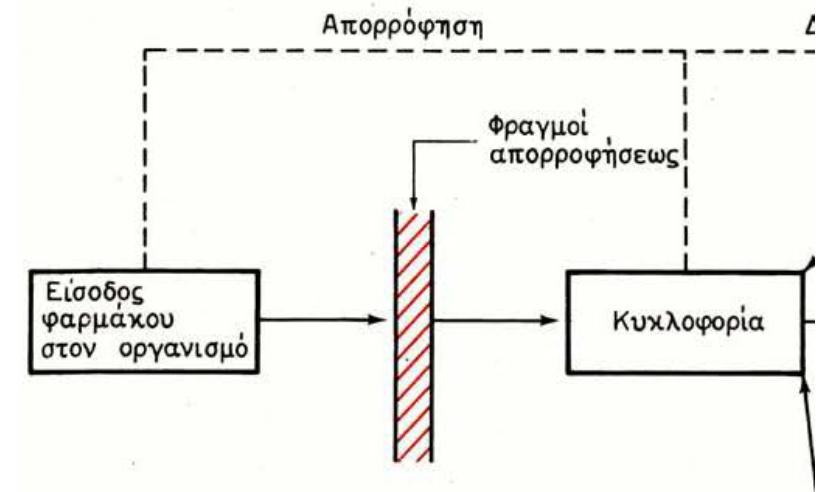
Excretion – Απέκκριση: Πώς ο οργανισμός αποβάλλει το φάρμακο

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ



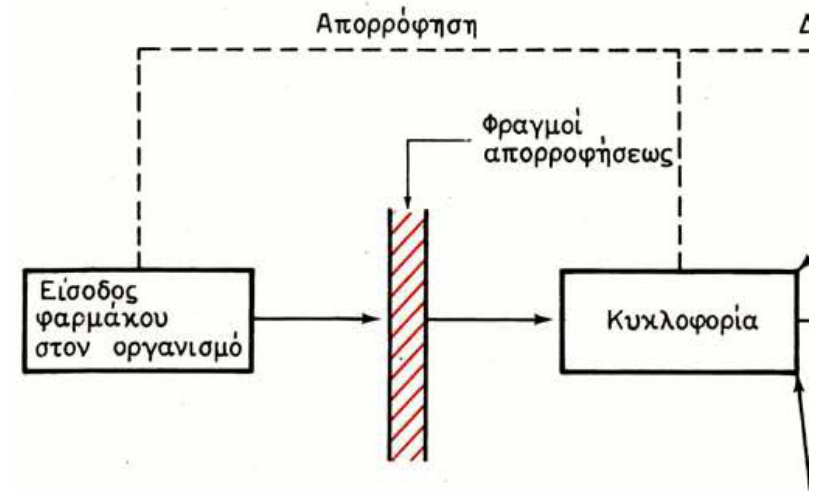
Σχ. 3.1.
Πορεία φαρμάκου στον οργανισμό.

ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ



- Απορρόφηση = είσοδος φαρμάκου στη γενική κυκλοφορία
- Διαχωρισμός δραστικής ουσίας από έκδοχα
- Φραγμοί απορρόφησης = εμπόδια που βάζει ο οργανισμός για να προφυλαχθεί από εξωτερικές επιδράσεις (δέρμα και βλεννογόνοι)

ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ



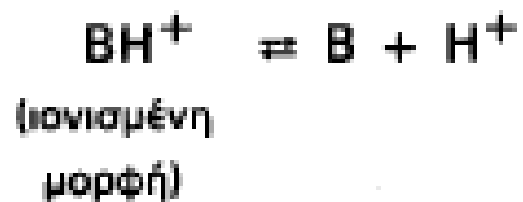
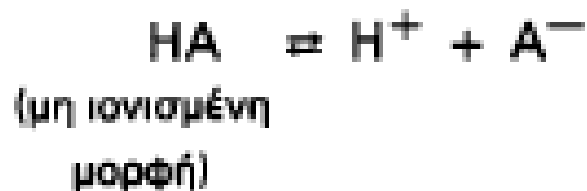
- Όσο ταχύτερα ένα φάρμακο περάσει τους παραπάνω φραγμούς και μπει στην κυκλοφορία, τόσο πιο γρήγορα θα φθάσει στον τόπο της δράσεώς του και θα εκδηλωθεί η φαρμακολογική του ενέργεια.
- Η ταχύτητα απορροφήσεως επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες. Οι κυριότεροι από τους παράγοντες αυτούς είναι:
 - α) Η διαλυτότητα
 - β) Ο ιονισμός
 - γ) Η οδός χορήγησης

ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

- **Διαλυτότητα** = η ικανότητα ενός φαρμάκου να διαλύεται σε έναν φορέα
- Νερό => Υδατοδιαλυτότητα
- Λίπη => Λιποδιαλυτότητα
- Η υδατοδιαλυτότητα είναι απαραίτητη γιατί
 1. Διευκολύνεται η απελευθέρωση του φαρμάκου από τα έκδοχα
 2. Τόσο το περιεχόμενο του στομαχίου και του εντέρου όσο και του αίματος, μέσα στα οποία θα διαλυθεί το φάρμακο, αποτελούνται κυρίως από νερό.
- Η λιποδιαλυτότητα είναι απαραίτητη γιατί οι μεμβράνες των κυττάρων των διαφόρων φραγμών από τις οποίες πρέπει να περάσει το φάρμακο, αποτελούνται κυρίως από πρωτεΐνες και λίπη.
- Η διαλυτότητα γενικά των φαρμάκων στο νερό και στα λίπη εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως π.χ. είναι:
 1. Η χημική δομή και οι φυσικοχημικές τους ιδιότητες.
 2. Η φύση των εκδόχων, που χρησιμοποιούνται κάθε φορά.
 3. Η μορφή της χορηγήσεως.
 4. Ο τρόπος χορηγήσεως.

ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

- Τα περισσότερα φάρμακα είναι ασθενή οξέα και ασθενείς βάσεις δηλαδή ασθενείς ηλεκτρολύτες, που το πέρασμά τους από τις κυτταρικές μεμβράνες εξαρτάται από τη λιποδιαλυτότητά τους και το **βαθμό ιονισμού** τους.
- Οι ιονισμένες μορφές διαλύονται στο νερό, ενώ οι μη ιονισμένες, ουδέτερες μορφές, διαλύονται στα λίπη.
- Ένας από τους βασικούς παράγοντες που επηρεάζουν το βαθμό ιονισμού των φαρμάκων είναι το pH του περιβάλλοντος, στο οποίο και βρίσκονται, δηλαδή η συγκέντρωση ιόντων υδρογόνου.



- Γνωρίζοντας λοιπόν από πριν, πώς ιονίζεται ένα φάρμακο σε υδατικό περιβάλλον, μπορούμε να το κατευθύνουμε κατάλληλα στον οργανισμό (με τις διάφορες παρασκευαστικές μορφές), ώστε να απορροφηθεί γρήγορα και εύκολα.

ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

Βιοδιαθεσιμότητα

το ποσοστό της δόσης του φαρμάκου που περνάει στη γενική κυκλοφορία (αίμα)

$$\text{Βιοδιαθεσιμότητα} = \frac{\text{δόσης φαρμάκου που εισέρχεται στην κυκλοφορία} \times 100}{\text{χορηγούμενη ποσότητα φαρμάκου}}$$

$$\text{ή} \frac{\text{AUC από το στόμα} \times 100}{\text{AUC ενδοφλεβίως}}$$

0% βιοδιαθεσιμότητα= καμία ποσότητα του φαρμάκου δεν εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία

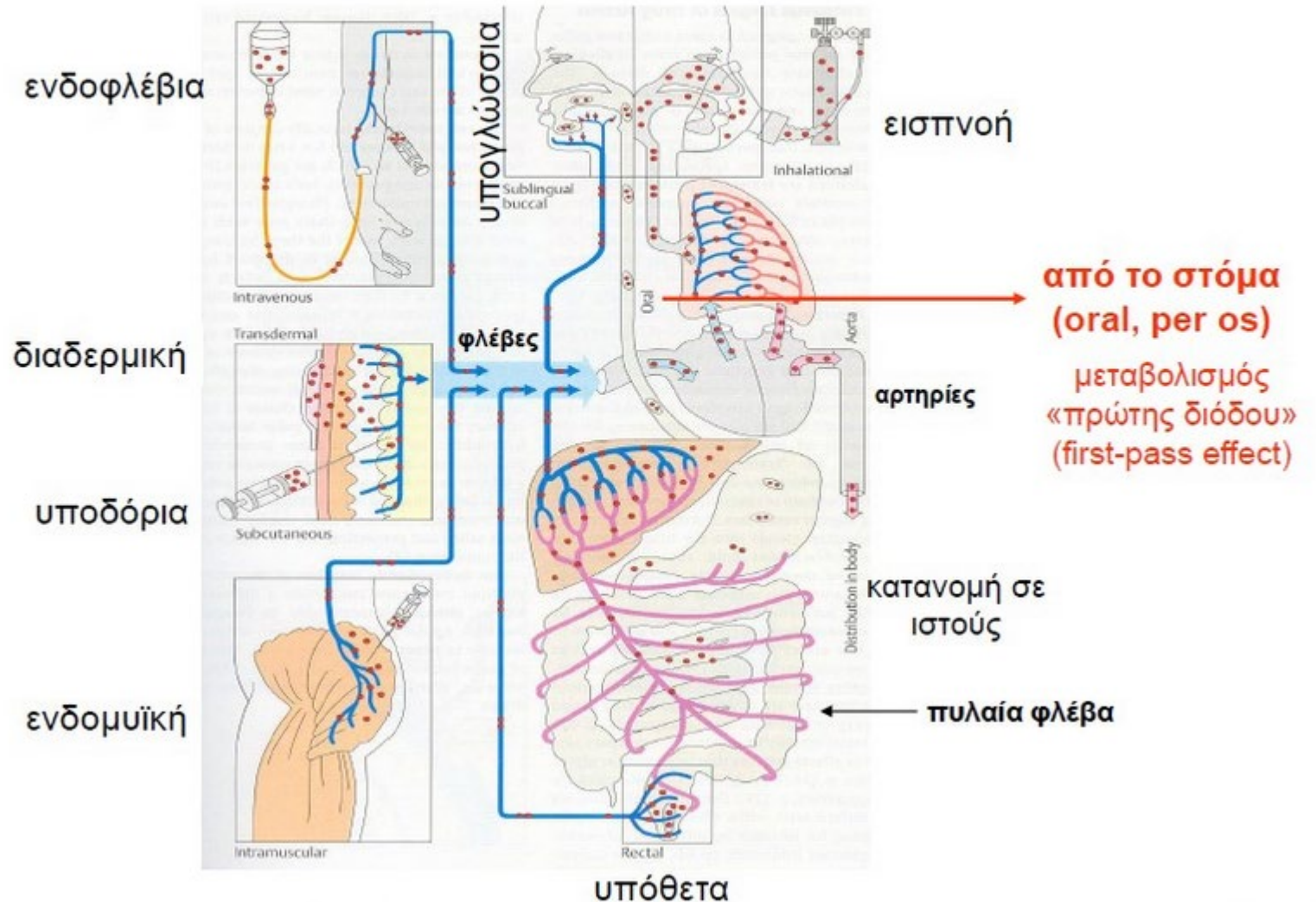
100 % βιοδιαθεσιμότητα = όλη η ποσότητα του χορηγούμενου φαρμάκου έχει εισέλθει στη συστηματική κυκλοφορία

ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

- ΟΔΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ
 - ΤΟΠΙΚΑ
 - ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ
- Η τοπική εφαρμογή έχει συνήθως ως σκοπό η δράση του φαρμάκου να εμφανισθεί στο σημείο εφαρμογής του, χωρίς να απορροφάται ή να απορροφάται ελάχιστα από τον οργανισμό, πχ. αλοιφές, κολλύρια, ψεκασμούς κ.ά. Φραγμός η κεράτινη στοιβάδα του δέρματος και το σμήγμα.
- Συστηματική χορήγηση
 - Από στόμα
 - Παρεντερικά
- Η οδός χορήγησης καθορίζεται από τις ιδιότητες του φαρμάκου και τον θεραπευτικό στόχο.

ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

Οδοί χορήγησης φαρμάκων



ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

- Χορήγηση από το στόμα

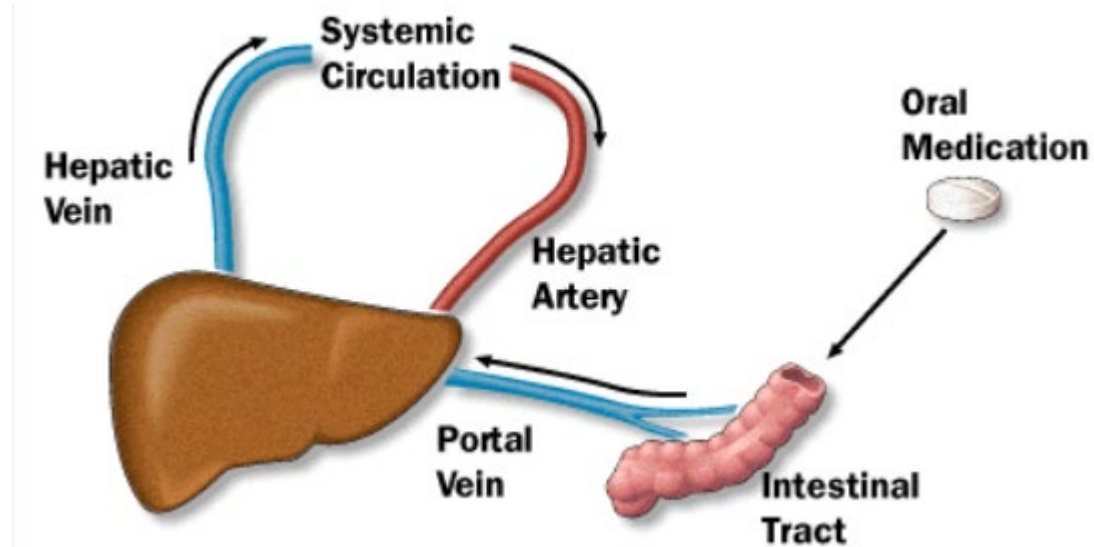
- Είναι ο κοινότερος τρόπος χορηγήσεως φαρμάκων και ο λιγότερο δυσάρεστος για τον ασθενή. Η απορρόφηση μπορεί να γίνει σε οποιοδήποτε σημείο της γαστροεντερικής επιφάνειας ανάλογα με τη φύση και τη μορφή του χορηγουμένου φαρμάκου.



- Η απορρόφηση δεν είναι ιδιαίτερα γρήγορη σε σύγκριση με άλλες οδούς χορηγήσεως.
 - Πραγματοποιείται όμως γρηγορότερα, όταν στα διάφορα σημεία της γαστροεντερικής επιφάνειας (στομάχι, έντερα) δεν υπάρχουν τροφές και το φάρμακο έρχεται αμέσως σε επαφή με τους βλεννογόνους.
 - Αλληλεπιδράσεις χορηγούμενου φαρμάκου με τροφές

ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

- Χορήγηση από το στόμα
- Μειονέκτημα το φαινόμενο πρώτης διόδου. Το φάρμακο μεταβολίζεται στο ήπαρ στο οποίο φτάνει μέσω της πυλαίας φλέβας.



ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

- Υπογλώσσια χορήγηση
 - Αμεσότερη δράση από τη χορήγηση από το στόμα
 - Το φάρμακο μέσω των τριχοειδών αγγείων που υπάρχουν στην περιοχή κάτω από τη γλώσσα, φτάνει στην κυκλοφορία.
 - Πλεονέκτημα: Δεν υπάρχει το φαινόμενο πρώτης διόδου. Παράκαμψη λεπτού εντέρου και ήπατος

ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

- Χορήγηση δια εισπνοής
- Ταχεία απελευθέρωση ενός φαρμάκου σε όλη την επιφάνεια των βλεννογόνων του αναπνευστικού συστήματος, καθώς και στο επιθήλιο των πνευμόνων.
- Χρήσιμη για ασθενείς με αναπνευστικές διαταραχές (όπως το άσθμα ή η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια), επειδή το φάρμακο κατανέμεται άμεσα στο σημείο δράσης του, ελαχιστοποιώντας έτσι τις παρενέργειες.



ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

- Χορήγηση από το ορθό
 - Προτιμάται όταν δεν είναι εφικτή η χορήγηση από το στόμα ή ο ασθενής κάνει εμετούς.
 - Αμεσότερη δράση από τη χορήγηση από το στόμα
 - Πλεονέκτημα: Αποφεύγεται εν μέρει το φαινόμενο πρώτης διόδου.



ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

- Παρεντερική Χορήγηση
 - Το φάρμακο δεν περνάει από γαστροεντερική επιφάνεια.
 - Προτιμάται για ασταθή φάρμακα ή για φάρμακα που δεν απορροφώνται από το ΓΕ σωλήνα ή για φάρμακα που ερεθίζουν τον ΓΕ σωλήνα.
 - ✓ **Ενδοφλέβια χορήγηση**
 - ✓ **Ενδομυϊκή χορήγηση**
 - ✓ **Υποδόρια χορήγηση**

ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

- **Ενδοφλέβια χορήγηση**

- Γρήγορη απορρόφηση
- 100% Βιοδιαθεσιμότητα
- Άμεση έναρξη δράσης
- Εφαρμόζεται σε άτομα που έχουν απώλεια συνείδησης
- Προτιμάται για φάρμακα που δεν απορροφούνται εύκολα από τη γαστροεντερική επιφάνεια ή που την ερεθίζουν.
- Μειονεκτήματα:
 - 1) Η χορήγηση γίνεται μόνο σε νοσοκομειακό περιβάλλον εξαιτίας κινδύνου εμβολών.
 - 2) Αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης πυρετού. Απαιτούνται άσηπτες συνθήκες κατά την παρασκευή και τη χορήγηση.



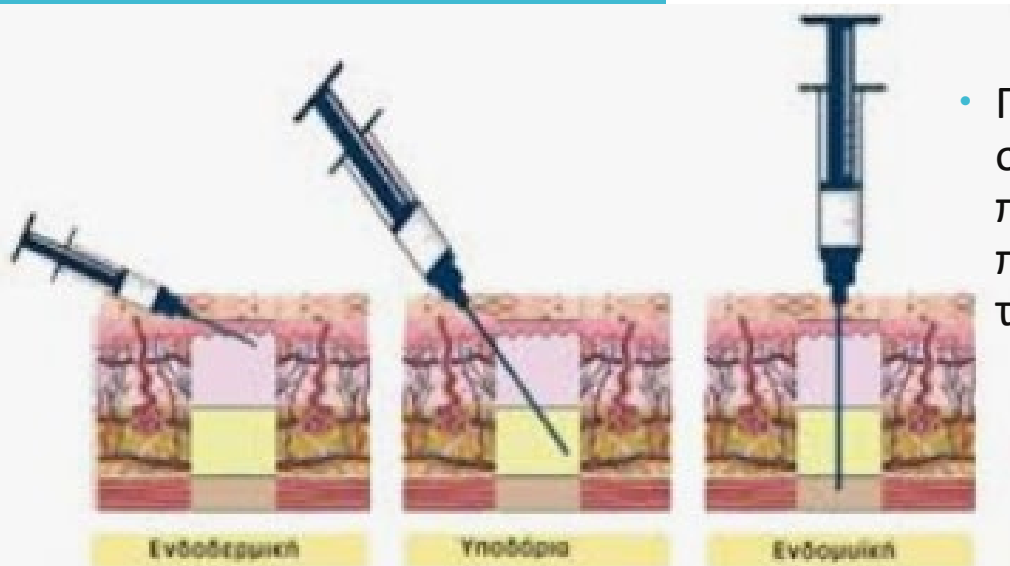
ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

- **Ενδομυϊκή χορήγηση**

- Η απορρόφηση των φαρμάκων που χορηγούνται ενδομυϊκά είναι σχετικά γρήγορη. Τα συνηθισμένα υδατικά διαλύματα φαρμάκων απορροφούνται μέσα σε 20 έως 30 λεπτά από τη στιγμή που θα γίνει η ένεση. Αντίθετα τα φάρμακα που είναι διαλυμένα σε λάδι αργούν να απορροφηθούν και γενικά η ένεση σ' αυτή την περίπτωση είναι πιο επώδυνη.

- **Υποδόρια χορήγηση**

- Πραγματοποιείται με υποδόρια ένεση του φαρμάκου. Γίνεται στον υποδόριο ιστό κάτω από το δέρμα. Η απορρόφηση είναι πιο αργή, σε σύγκριση με την ενδομυϊκή χορήγηση, αλλά στην περίπτωση αυτή έχουμε τη δυνατότητα να μεταβάλουμε την ταχύτητα της απορροφήσεως.



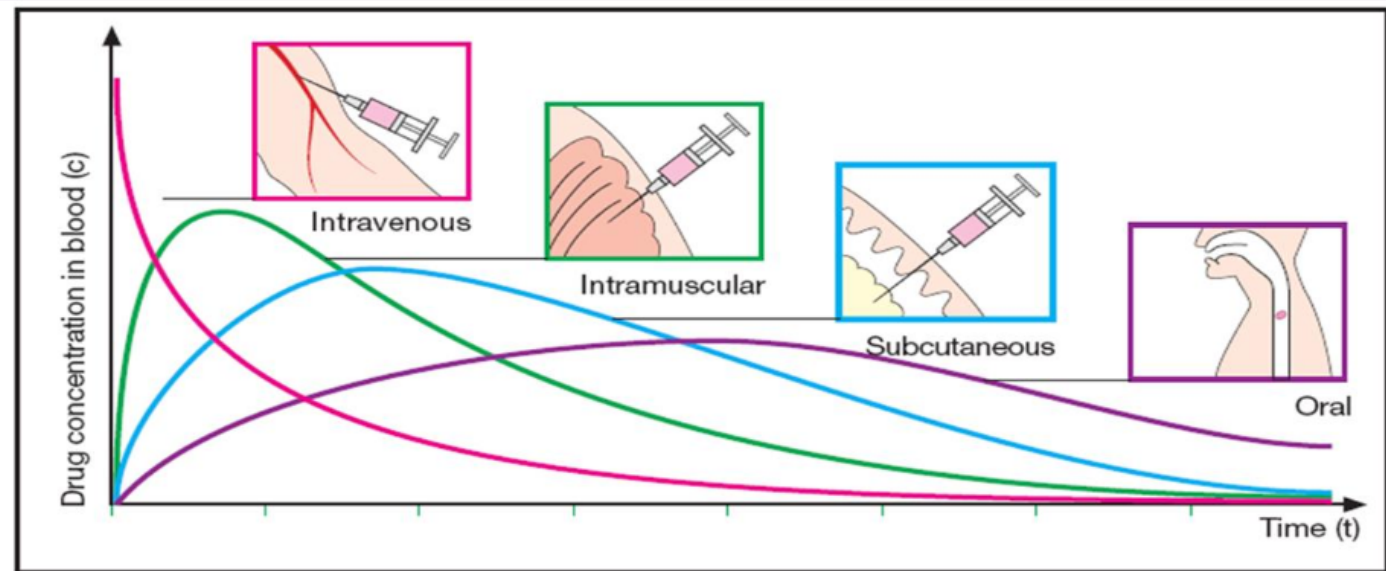
ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

Οδοί χορήγησης και χρόνος έως την έναρξη δράσης του φαρμάκου

	Οδός χορήγησης	Route of administration	Χρόνος έως την έναρξη δράσης
1	Ενδοφλέβια	Intravenous	30-60 δευτερόλεπτα
2	Ενδομυϊκά	Intramuscular	10-20 λεπτά
3	Υποδόρια	Subcutaneous	15-30 λεπτά
4	Κατάποση	Ingestion	30-90 λεπτά

ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

Καμπύλη απορρόφησης/συγκέντρωσης φαρμάκου ανάλογα με την οδό χορήγησης



B. Mode of application and time course of drug concentration

ΚΑΤΑΝΟΜΗ

- Τα υγρά του οργανισμού διακρίνονται σε συγκεκριμένα λειτουργικά διαμερίσματα, το ενδαγγειακό, το μεσοκυττάριο και το ενδοκυττάριο Σε ένα φυσιολογικό άτομο βάρους 70kg, όλα τα υγρά του οργανισμού αποτελούν περίπου το 60% του βάρους του σώματος, δηλαδή είναι 44 λίτρα (ενδαγγειακός χώρος 3 λίτρα, μεσοκυττάριο υγρό 9 λίτρα, ενδοκυττάριο υγρό 29 λίτρα)
- Με τον όρο **κατανομή του φαρμάκου** στον οργανισμό εννοούμε τον καταμερισμό του φαρμάκου στα διαμερίσματα που προαναφέρθηκαν.

ΚΑΤΑΝΟΜΗ

- Αφού το φάρμακο εισαχθεί στην κυκλοφορία του αίματος μεταφέρεται σε όλα τα μέρη του οργανισμού με τη βοήθεια των τριχοειδών αγγείων και κατανέμεται στους ιστούς και στα όργανα, ανάλογα με την αιμάτωση του καθενός από αυτά.
- Όσο πιο πλούσια αιματώνεται μια περιοχή, τόσο και περισσότερο φάρμακο φθάνει σ' αυτήν.
- ΠΡΟΣΟΧΗ! Δεν φτάνει όλη η δόση του φαρμάκου στους εξειδικευμένους υποδοχείς για να δράσει. Μεγάλο μέρος του φαρμάκου συνδέεται με πρωτεΐνες πλάσματος κατά τη μεταφορά με αποτέλεσμα να μην μπορεί να διαπεράσει τους φραγμούς κατανομής.
- Το φάρμακο που κυκλοφορεί ασύνδετο περνάει με ευκολία το τοίχωμα των τριχοειδών και φθάνει στα κύτταρα στόχους

ΚΑΤΑΝΟΜΗ

- Φραγμοί κατανομής
 - Τοιχώματα τριχοειδών αγγείων και μεμβράνες κυττάρων
 - Αιματοεγκεφαλικός
 - Αιματοπλακουντιακός
- Ελέγχουν αυστηρά την κατανομή των φαρμάκων στον εγκέφαλο και στο έμβρυο

ΚΑΤΑΝΟΜΗ

- ΔΟΣΗ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

- Σημαντικό ρόλο παίζουν το επίπεδο της δόσης και η ταχύτητα απορρόφησης, κατανομής και απομάκρυνσης του φαρμάκου
- Όταν η συγκέντρωση πέσει κάτω από το ελάχιστο δραστικό επίπεδο σταματά κάθε εκδήλωση της φαρμακολογικής ενέργειας.
- Η **απλή δόση** είναι το ποσό ενός φαρμάκου που χορηγείται όλο μαζί για να δράσει για ένα καθορισμένο χρονικό διάστημα.
- Η **ημερήσια δόση** είναι το ποσό του φαρμάκου που χορηγείται κατά τη διάρκεια του 24ώρου, είτε σε μία εφάπαξ δόση, είτε συνήθως σε 3 ή 4 απλές δόσεις (ανά 8ωρο ή 6ωρο).
- Η συνολική δόση του φαρμάκου με την οποία επιτυγχάνονται δραστικά επίπεδα στο πλάσμα ονομάζεται **αρχική δόση (δόση εφόδου ή δόση κορεσμού)**. Για τη διατήρηση αυτών των δραστικών επιπέδων του φαρμάκου χορηγείται η **δόση συντήρησης** που ισοδυναμεί με το ποσοστό της δόσης κορεσμού που καθημερινά απομακρύνεται από τον οργανισμό.
- Όταν το φάρμακο χορηγείται συχνότερα και σε μεγαλύτερες από τις συνιστώμενες δόσεις υπάρχει περίπτωση να προκύψει άθροιση με κίνδυνο τοξικών εκδηλώσεων.
- **Χρόνος ημιζωής ($T_{1/2}$) φαρμάκου:** Ο χρόνος που απαιτείται για να ελαττωθεί το ποσό του φαρμάκου κατά 50%.

ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ

- Από τη στιγμή που το φάρμακο, όπως και κάθε ξένη ουσία, εισέρχεται στον οργανισμό, αυτός ενεργοποιεί διάφορους μηχανισμούς άμυνας για την αδρανοποίηση και την απομάκρυνσή του.
- Οι μηχανισμοί αυτοί είναι βασικά τρεις:
 1. Η αποθήκευση.
 2. Ο μεταβολισμός.
 3. Η αποβολή ή η απέκκριση των φαρμάκων.
- Η αποθήκευση είναι η πρώτη μορφή αδρανοποίησης των φαρμακολογικών ενεργειών ενός φαρμάκου.
- Μόλις το φάρμακο φθάσει στους ιστούς, ένα μέρος του τουλάχιστον αποθηκεύεται σε ειδικές θέσεις των ιστών, τις αποθήκες και δεν φθάνει στους υποδοχείς, ώστε να προκληθεί φαρμακολογική ενέργεια. Ένας άλλος τρόπος αποθηκεύσεως του φαρμάκου είναι, όπως είδαμε κατά την πορεία της κατανομής, όταν ένα μέρος του φαρμάκου συνδέεται με τις πρωτεΐνες του αίματος και αδρανοποιείται.
- Τόσο όμως από τις αποθήκες των ιστών όσο και από τις πρωτεΐνες του αίματος το φάρμακο μπορεί σε κάποια στιγμή να απελευθερωθεί και με την κυκλοφορία του αίματος να κατανεμηθεί και να δράσει και πάλι.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

- Οι ουσίες του φυσικού περιβάλλοντος του ανθρώπου που είναι ξένες προς τον ενδιάμεσο μεταβολισμό (ξενοβιοτικά) οδήγησαν στην προοδευτική ανάπτυξη πολύπλοκων ενζυμικών συστημάτων για την απομάκρυνσή τους. Σε αυτήν την κατηγορία ουσιών υπάγονται και τα φάρμακα επειδή ακριβώς δεν ενσωματώνονται στον μεταβολισμό του κυττάρου για την παραγωγή ενέργειας.
- Το **ήπαρ** κατέχει κεντρική θέση στο μεταβολισμό των φαρμάκων.
- Μία ξένη ουσία μπορεί επίσης να αδρανοποιηθεί και σε άλλους ιστούς όπως ο εντερικός βλεννογόνος, οι νεφροί, οι πνεύμονες, τα επινεφρίδια, το δέρμα, ο πλακούντας και το αίμα (λευκοκύτταρα και πλάσμα).
- Για φάρμακα που χορηγούνται από το στόμα σημαντικό ρόλο μπορεί να παίξουν τα ένζυμα της εντερικής χλωρίδας.
- Ο μεταβολισμός των ξενοβιοτικών οδηγεί κατά κανόνα σε περισσότερο υδατοδιαλυτά παράγωγα από την προσθήκη ιονιζόμενων ομάδων στο μόριό τους. Εξαιτίας του γεγονότος αυτού οι μεταβολίτες χάνουν την ικανότητα να διαχέονται παθητικά μέσα από βιολογικές μεμβράνες και απεκκρίνονται περισσότερο με ενεργητικούς μηχανισμούς μεταφοράς. Οι μεταβολίτες που προκύπτουν από τη βιομετατροπή των φαρμάκων μπορεί να είναι αδρανείς ή δραστηκοί.
- Υπάρχει το ενδεχόμενο μία ουσία να είναι αδρανής όταν χορηγείται και να ενεργοποιείται μέσα στον οργανισμό από τα ένζυμα βιομετατροπής (προφάρμακο).

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

- Κάθε φάρμακο που εισάγεται στον οργανισμό υφίσταται χημικές μετατροπές, δηλαδή μεταβολίζεται.
- Ο οργανισμός επιτυγχάνει τις μετατροπές αυτές με τη βοήθεια ενζύμων (βιολογικοί καταλύτες).
- Οι σπουδαιότερες χημικές μεταβολές που υφίσταται ένα φάρμακο είναι:
 1. Οξειδώσεις
 2. Αναγωγές
 3. Υδρολύσεις
 4. Συνθέσεις.

Μεταβολική φάση I

Μεταβολική φάση II
- Ο σκοπός αυτών των χημικών μεταβολών είναι, όπως και στην αποθήκευση, η εξουδετέρωση των φαρμακολογικών ενεργειών του φαρμάκου που μεταβολιζόμενο, μετατρέπεται σε αδρανή μεταβολικά προϊόντα που αποβάλλονται στη συνέχεια.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

- **Οξειδώσεις**

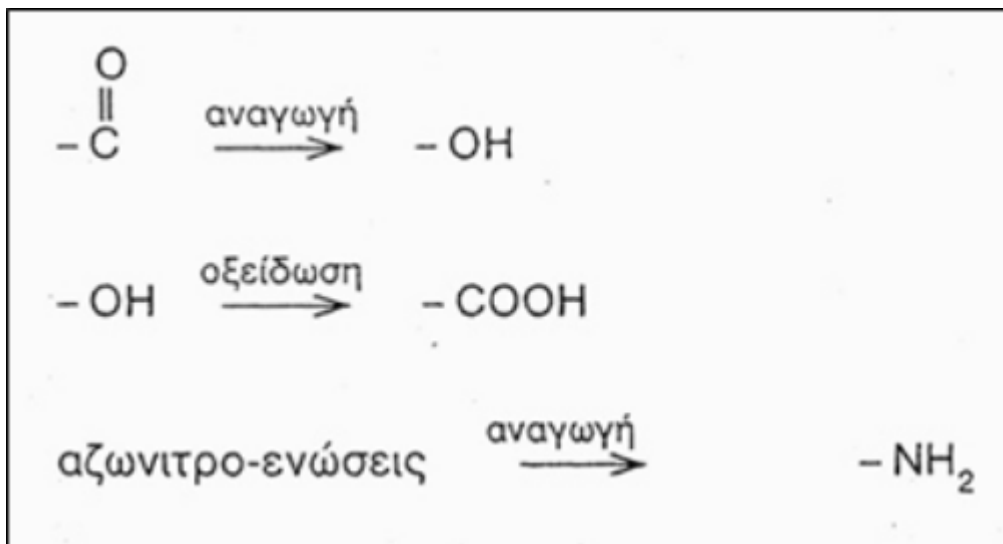
Πραγματοποιούνται συνήθως στο ήπαρ με τη βοήθεια διαφόρων ενζύμων που υπάρχουν σ' αυτό, όταν το φάρμακο φθάσει εκεί με την κυκλοφορία. Περιλαμβάνονται αρκετές χημικές αντιδράσεις, όπως απαμινώσεις, απαλκυλιώσεις, υδροξυλιώσεις αρωματικών δακτυλίων και σχηματισμός σουλφοξειδίων.

- **Αναγωγές**

Πραγματοποιούνται και αυτές κυρίως στο ήπαρ με τη βοήθεια αναλόγων ενζύμων και αναφέρονται βασικά σε αναγωγές νιτροομάδων. Πολύ λίγα φάρμακα υφίστανται τέτοιου είδους μετατροπές.

- **Υδρολύσεις**

Οι υδρολύσεις γίνονται και αυτές με τη βοήθεια ενζύμων που βρίσκονται στο αίμα, στο ήπαρ και σε άλλους ιστούς και με τον τρόπο αυτό μεταβολίζονται συνήθως φάρμακα, που ο χημικός τους τύπος είναι π.χ. εστέρες.



ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

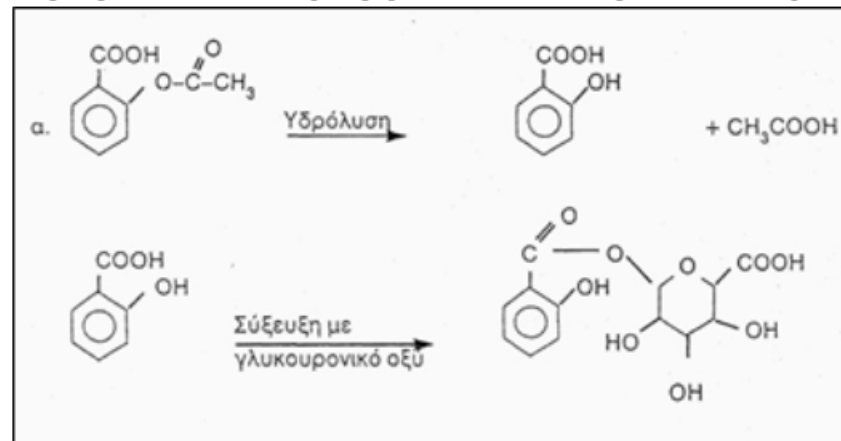
- **Συνθέσεις**

Σε πολλές περιπτώσεις η αδρανοποίηση ενός φαρμάκου προϋποθέτει και συνθετικές αντιδράσεις. Δηλαδή το φάρμακο ενώνεται με κάποιαν από τις ουσίες του οργανισμού, όπως π.χ. το γλυκουρονικό οξύ, διάφορα αμινοξέα, θειικές ρίζες, ακετύλ- ή μεθυλ ομάδες κ.ά. Δημιουργείται έτσι μια ιονίσμένη υδατοδιαλυτή ένωση χωρίς φαρμακολογική δράση, που απεκκρίνεται εύκολα από τα ούρα.

Τα ένζυμα που μεσολαβούν για να γίνουν οι συνθέσεις αυτές βρίσκονται συνήθως στο ήπαρ και στα νεφρά.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

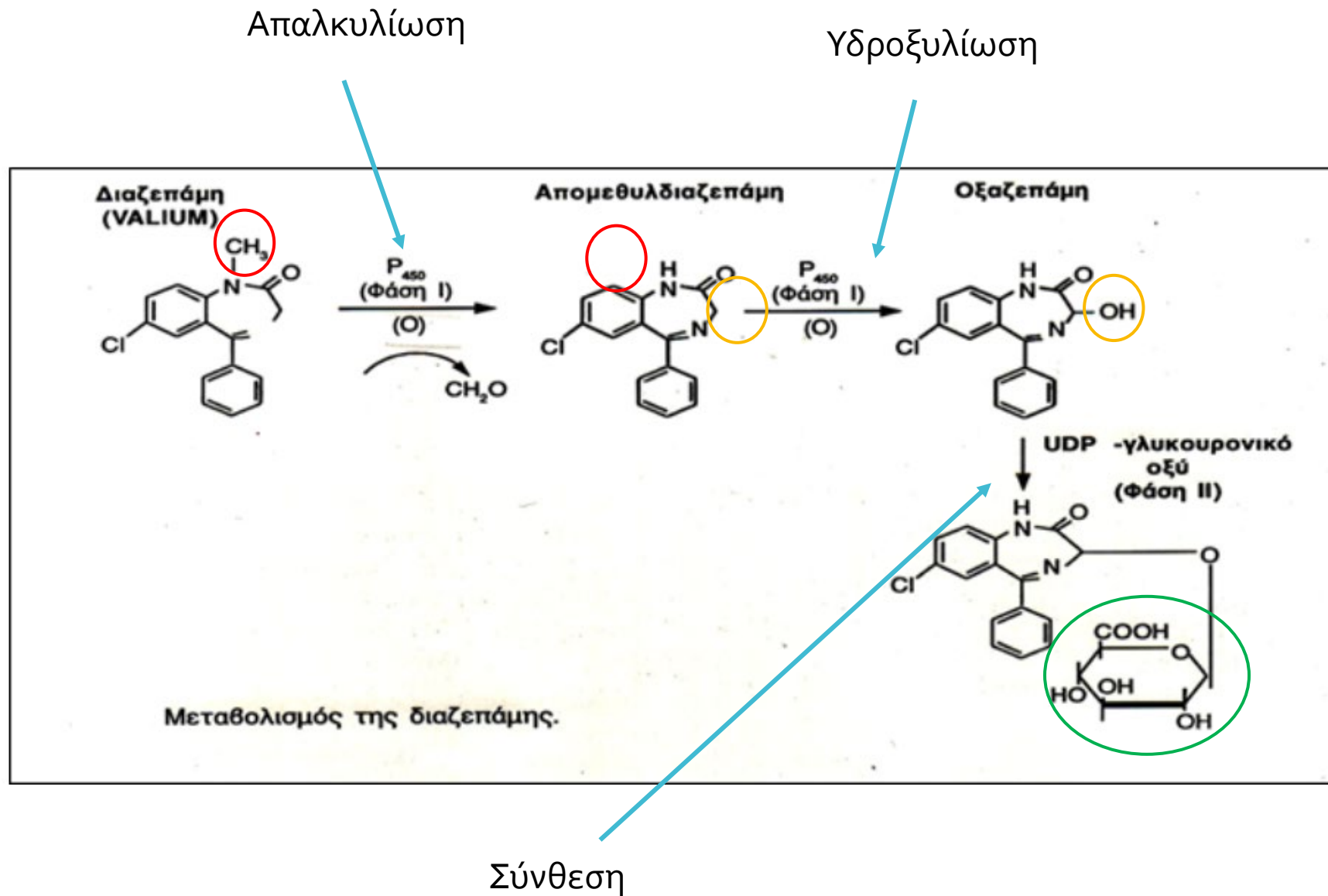
- Ο βιομετασχηματισμός μπορεί να μεταβάλλει το φάρμακο με 4 διαφορετικούς τρόπους.
1. **Μετατροπή του δραστικού φαρμάκου σε αδρανή μεταβολίτη (συνηθέστερος)**
Π.χ. Μορφίνη $\rightarrow$ Μορφίνη-3-γλυκουρονίδιο
Φαινοβαρβιτάλη $\rightarrow$ υδροξυ-βαρβιτάλη.
 2. **Μετατροπή δραστικού φαρμάκου σε δραστικό μεταβολίτη.**



ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

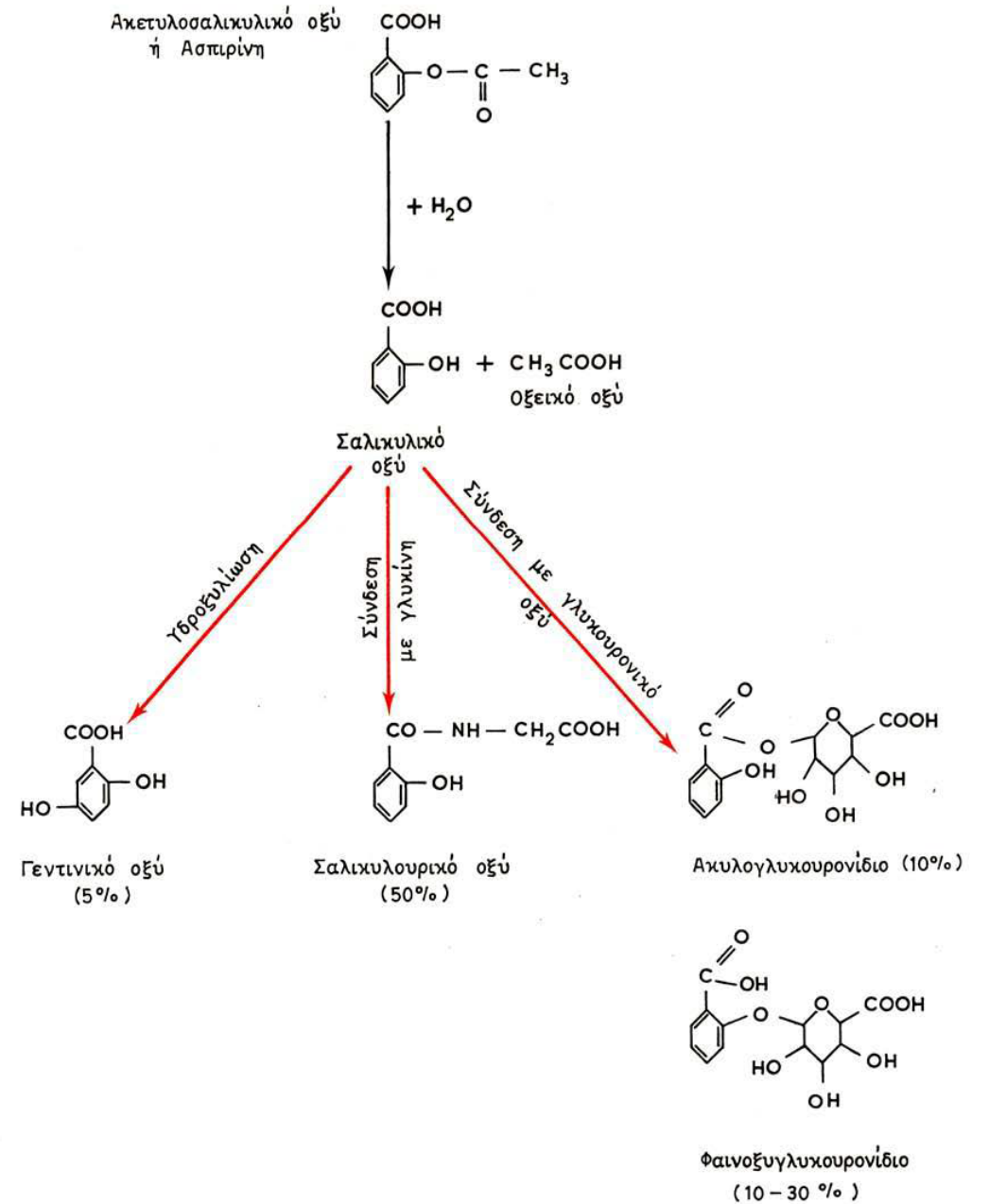
3. **Μετατροπή αδρανούς ουσίας σε δραστικό μεταβολίτη**
Κυκλοφωσφαμίδη, δίνει 4-υδροξυφωσφαμίδη, αλδοφωσφαμίδη και ακρολεΐνη.
Η Πριμιδόνη με οξείδωση δίνει φαινοβαρβιτάλη.
4. **Μετατροπή δραστικού φαρμάκου σε τοξικό μεταβολίτη**
Ακεταμινοφαίνη → N-υδροξυ-ακεταμινοφαίνη.
Η οξείδωση του τελευταίου δίνει ενδιάμεσο προϊόν που καταστρέφει τα ηπατικά κύτταρα.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ



ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

- ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ
ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΑΣΠΙΡΙΝΗΣ



ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

- ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ

- Η **χημική δομή** καθορίζει την πιθανότερη μεταβολική οδό καθώς και το βαθμό αδρανοποίησης και αποβολής. Πρέπει να σημειωθεί ότι η ίδια ουσία μπορεί να ακολουθήσει περισσότερες από μία μεταβολικές οδούς. Το ίδιο ισχύει επίσης και για τους μεταβολίτες που θα προκύψουν κατά την πορεία της βιομετατροπής.
- Η **δόση και η συχνότητα χορήγησης** του φαρμάκου εμπεριέχουν τη δυνητική πρόκληση κορεσμού των μεταβολικών οδών με τελικό αποτέλεσμα την επαγωγή των ενεχομένων ενζύμων.
- Η **οδός χορήγησης** δηλαδή το πέρασμα από τον εντερικό βλεννογόνο και το ήπαρ, που έχουν μεγάλη μεταβολική ικανότητα, φαινόμενο αρχικής διάβασης.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

- ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ

- **Ατομικοί παράγοντες, όπως:**

1. Γενετικοί (πχ. η συγγενής έλλειψη ενός ενζύμου)
2. Ασθένειες (ηπατοπάθεια, νεφροπάθεια, ορμονικές διαταραχές)
3. Εγκυμοσύνη (υπερπαραγωγή ενδογενών ορμονών που μεταβολίζονται στις ίδιες οδούς)
4. Ηλικία (σε πολύ νεαρά ή πολύ ηλικιωμένα άτομα τα ενζυμικά συστήματα ανεπαρκούν)
5. Το γένος (σε πειραματόζωα έχει παρατηρηθεί πως τα θηλυκά ζώα υστερούν στην αδρανοποίηση ορισμένων φαρμάκων)
6. Εντερική χλωρίδα (που καθορίζεται, μεταξύ των άλλων, και από τις συνήθειες διατροφής)

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

- ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ

- Περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως:

1. Ποιότητα τροφής και γενική θρέψη του ατόμου
2. Επιβάρυνση του οργανισμού με ξένες ουσίες (φάρμακα - ναρκωτικά - περιβαλλοντικοί ρύποι - πιθανή αντίδραση στη φάση της απορρόφησης, της κατανομής και του μεταβολισμού)
3. Προηγούμενη αναστολή ή επαγωγή των κυριότερων ενζύμων που προδιαθέτουν σε σοβαρές αλληλεπιδράσεις μεταξύ διαφορετικών φαρμάκων

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

- ΕΠΙΒΡΑΔΥΝΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ

- Επειδή το ήπαρ παίζει σημαντικό ρόλο τόσο στην πρωτεϊνοσύνθεση όσο και στο μεταβολισμό φαρμάκων ανεπάρκεια αυτού του οργάνου οδηγεί κατά κανόνα σε μειωμένο μεταβολισμό των φαρμάκων. Σε ανάλογο αποτέλεσμα οδηγεί και ο υποσιτισμός όπου όλες οι φυσιολογικές ηπατικές λειτουργίες επιβραδύνονται.
- Παραδείγματα:
 - ❖ Δισουλφιράμη (αναστέλλει την αλδεϋδική αφυδρογονάση, στη θεραπεία των χρόνιων αλκοολικών)
 - ❖ Αλλοπουρινόλη
 - ❖ Ισονιαζίδη
 - ❖ Σιμετιδίνη
 - ❖ Χλωραμφαινικόλη

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

- ΕΠΙΤΑΧΥΝΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- Αρκετά ξενοβιοτικά προκαλούν αύξηση της μικροσωματικής ενζυμικής δραστηριότητας.
- Το φαινόμενο αυτό έχει μελετηθεί κυρίως στο ήπαρ αλλά υπάρχουν πολλές ενδείξεις ότι συμβαίνει και σε εξωηπατικούς ιστούς που διαθέτουν τα ανάλογα ένζυμα.
- Ουσίες που προκαλούν αύξηση των μικροσωματικών ενζύμων μπορεί να είναι φάρμακα, εντομοκτόνα, προσθετικά των τροφίμων, καλλυντικά, καρκινογόνα ή άλλες τοξικές ουσίες του περιβάλλοντος.
- Κοινή ιδιότητα αυτών των χημικών ενώσεων είναι η μεγάλη λιποδιαλυτότητα.
- Η αύξηση της ενζυμικής δραστηριότητας οφείλεται σε σύνθεση των αντιστοιχών ενζύμων.
- Παραδείγματα:
 - ❖ Φαινοβαρβιτάλη
 - ❖ Φαινυτοΐνη
 - ❖ Σπειρονολακτόνη

ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ

- Η απέκκριση από τους νεφρούς, το χοληφόρο σύστημα, το έντερο και τους πνεύμονες, συμβάλλει στην απομάκρυνση των περισσότερων φαρμάκων.
- Από αυτές τις οδούς κυριότερη είναι η νεφρική, η οποία επιτελείται με διήθηση στο μαλπιγγιανό σπείραμα ή με ενεργητική απέκκριση στα ουροφόρα σωληνάρια.
- Το ποσοστό του φαρμάκου που αποβάλλεται στα ούρα είναι το τελικό συνολικό αποτέλεσμα τριών λειτουργιών:
 - της πειραματικής διήθησης (σημαντικό ρόλο παίζει το επίπεδο του αδέσμευτου φαρμάκου στο πλάσμα)
 - της σωληναριακής απέκκρισης και
 - της σωληναριακής επαναρρόφησης
- Εκτός από τους νεφρούς, ένα φάρμακο μπορεί να απεκκριθεί από τα ηπατοκύτταρα στα χοληφόρα τριχοειδή και να καταλήξει έτσι στον εντερικό αυλό. Εάν οι ιδιότητες του μορίου είναι τέτοιες ώστε να ευνοείται η εντερική απορρόφηση, το φάρμακο θα εισέλθει στην εντεροηπατική κυκλοφορία, όπου η ηπατική απέκκριση και η εντερική επαναρρόφησης του θα συνεχισθούν μέχρι να μεταβολισθεί ή να απομακρυνθεί με τα ούρα.
- Οι πνεύμονες είναι η κύρια οδός αποβολής ουσιών που είναι πτητικές στη θερμοκρασία του σώματος, πχ. αιθυλική αλκοόλη στον εκπνεόμενο αέρα αποτελεί τη βάση για τον πρόχειρο έλεγχο του βαθμού μέθης των οδηγών.